

要 約

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	伊 藤 修 平
------	---------	---	-----	---------

主 論 文 題 名

LOTUS Inhibits Neuronal Apoptosis and Promotes Tract Regeneration in Contusive Spinal Cord Injury Model Mice

(LOTUSはマウス脊髄圧挫損傷モデルにおいて神経細胞死を抑制し、軸索再生を促進する)

(内 容 の 要 旨)

Lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) はNogo receptor-1のアンタゴニストとして作用し、軸索再生阻害因子を抑制する。近年、脊髄半切断モデルを用いてLOTUS過剰発現が軸索再生や運動機能回復に有効であることが報告された。しかし、脊髄半切断モデルは臨床における脊髄損傷とは病態が異なるため、臨床応用に向けて脊髄圧挫損傷モデルでの有効性の評価が必要である。そこで本研究では、LOTUS過剰発現マウスに対して脊髄圧挫損傷モデルを作製し、LOTUSが脊髄損傷後の神経保護、軸索再生、機能回復に及ぼす影響を検討した。

まずLOTUSヘテロ過剰発現マウス (LOTUS群) と野生型マウス (対照群) に対して胸髄圧挫損傷モデルを作製した。損傷後6週までBasso Mouse Scale (BMS)を用いて経時的に運動機能を評価し、損傷後6週でDigi Gaitによる定量的運動機能評価を行った。損傷後6週で大脳皮質一次運動野にBiotinylated dextran amine (BDA) を注入し順行性標識を、腰髄膨大部にFluoro-Gold (FG)を注入し逆行性標識を行った。損傷後8週で電気生理学的評価、組織学的評価を行った。さらに一部のマウスでは損傷後1週、2週の組織学的評価を行った。

運動機能評価ではLOTUS群は対照群に比して損傷後早期よりBMSスコアの有意な改善を示し、定量的解析でも歩幅、後肢の角度、四肢協調運動は有意に改善していた。電気生理学的評価では LOTUS群において潜時、振幅の有意な改善を示した。組織学的には LOTUS群において残存脊髄面積と残存髄鞘面積は有意に増加していた。BDAで標識された皮質脊髄路神経線維が損傷頭側で有意に増加し、より損傷近傍まで神経線維を認めた。また脳幹部網様体のFG陽性細胞数はLOTUS群で有意に増加していた。蛍光免疫染色では、LOTUS群の損傷尾側において5-HT陽性の縫線核脊髄路神経線維と再生軸索マーカーのリン酸化GAP-43陽性線維面積は、対照群と比較して有意に増加し、さらにこれらの神経線維は損傷後2週と8週の比較検討でも有意に増加していた。損傷後1週での活性型caspase-3の蛍光免疫染色、TUNEL染色によりLOTUS群で有意なアポトーシス細胞の減少を認めた。

今回の解析により、臨床に近似した脊髄圧挫損傷モデルにおいて、LOTUSの過剰な発現が急性期にアポトーシスを抑制して神経保護に作用し、軸索再生・運動機能の改善を促進することが明らかとなった。皮質脊髄路や網様体脊髄路では主に保護作用による神経線維数の増加がおきていると考えられるが、縫線核脊髄路に関しては経時的組織評価により強力な軸索再生促進が示された。

以上の結果より、LOTUSが脊髄損傷の有効な治療薬となり得る可能性が示唆された。